

Fensyklidin – englestøv

Sammendrag

Bakgrunn. Fensyklidin (PCP, englestøv) er for første gang på ti år beslaglagt i Oslo. Leger bør derfor kjenne til stoffet og tenke på det ved uavklarte intoksikasjoner eller akutte psykoser.

Materiale og metode. Etter søk i Medline ble relevant litteratur gjennomgått for å skaffe oversikt over virkningsmekanismer og effekter av stoffet samt symptomer på intoksikasjoner og behandling av disse.

Resultater og fortolkning. Fensyklidin er et stoff med både hallusinogene, dempende og stimulerende egenskaper. Det virker primært som en antagonist til N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren og kan dermed inducere en hypofunksjon av denne reseptoren, noe som kan fremkalle psykotiske symptomer.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Gudrun Høiseth

gugu@fhi.no

Knut Hjelmeland

Liliana Bachs

Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Fensyklidin er for første gang på ti år beslaglagt i Oslo. Vi ønsker derfor å gi en oversikt over dette stoffets egenskaper og virkninger. Litteratur om fensyklidin er funnet etter bruk av relevante søkeord i Medline.

Fensyklidin ble først utviklet som et anestesimiddel i 1956. Det ble tatt i bruk på grunn av sin evne til å fremkalle analgesi, samtidig som det gav liten grad av respiratorisk depresjon og hypotensjon. Fensyklidin gav pasienten muligheten til en viss grad av

våkenhet under kirurgiske inngrep, en såkalt «dissosiativ anestesi». Den medisinske bruken ble avsluttet i 1965, da en stor andel av pasientene opplevde psykotiske episoder av 12 til 72 timers varighet etter gjennomgått anestesi (1–3).

Tross disse virkningene utviklet fensyklidin seg i løpet av 1970-årene til å bli et rusmiddel som ble syntetisert illegalt og solgt på gaten, blant annet under navnene «angel dust» (englestøv), «PeaCe Pill» og «rocket fuel».

Bruken av fensyklidin som rusmiddel har variert de siste 30 årene. I USA i 2002 hadde 3,2 % av befolkningen over 12 år prøvd fensyklidin en eller flere ganger (4). Det er store regionale forskjeller i bruk, og det meldes om at over 10 % av skoleelever har prøvd fensyklidin i enkelte delstater.

Fensyklidin har vært relativt lite brukt som rusmiddel i Norge. Det ble, for første gang på ti år, beslaglagt i Oslo i 2003 og 2004, nå i form av grønne, ecstasylignende tabletter.

Som legemiddel har fensyklidin aldri vært brukt i Norge, men det beslektede ketamin (Ketalar) ble tatt i bruk som anestesimiddel på i 1970-årene. Ketamin brukes fortsatt innen anestesi- og intensivmedisin.

Farmakologiske egenskaper

Det kjemiske navnet på fensyklidin er phenyl cyclohexyl piperidine (fig 1). Det er enkelt og billig å fremstille. Halveringstiden er svært varierende, fra 7 til 50 timer, opptil 89 timer er rapportert ved intoksikasjoner. Fensyklidin har et relativt stort distribusjonsvolum (5,3–7,5 l/kg) (2). De vanligste administrasjonsmåtene er peroralt inntak av tabletter og røyking (5, 6). Når fensyklidin inntas peroralt, har stoffet en biotilgjengelighet på 50–90 % og man når maksimal serumkonsentrasjon etter 1,5 time (5). Ved røyking er biotilgjengeligheten 40 %, og maksimal serumkonsentrasjon nås etter 5–20 minutter. Det foreligger lite dokumentasjon på sammenheng mellom serumkonsentrasjon og påvirkning. Konsentrasjoner mellom 12 og 118 ng/ml ble funnet hos individer tatt for kjøring i påvirket tilstand, mens pasienter i koma etter fensyklidinoverdose hadde serumkonsentrasjoner mellom 50 og 3 700 ng/ml (2). Brukerne har rapportert eufori i 4–8 timer og rusfølelse i 24–48 timer etter røyking (2, 5). Perorale doser på 1–5 mg gir følelse av eufori og emosjonell labilitet. Relativt små doser kan utløse psykotiske symptomer. Inntak av 20 mg kan føre til koma (5). En tablett solgt på gaten

inneholder oftest 3–5 mg fensyklidin, mens en sigarett kan inneholde 5–50 mg (2).

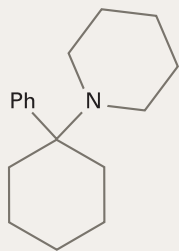
Fensyklidin virker primært som en antagonist til N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren, som finnes i de fleste områder i sentralnervesystemet (7). Fensyklidin binder seg ikke-kompetitivt med høy affinitet til et spesifikt fensyklidinbindingssete på reseptorkomplekset. Binding av fensyklidin til NMDA-reseptoren medfører en blokkering av kalsiumkanaler, slik at innstrømning av kalsium hindres (1, 8, 9). NMDA-reseptorer er involvert i en sløyfe, der GABAerge nevroner utøver en inhiberende effekt på flere transmittersystemer i sentralnervesystemet, hovedsakelig det serotonerge, dopaminerge og noradrenalinerge system. Hemming av NMDA-reseptorer og den påfølgende NMDA-reseptorhypofunksjonen vil fjerne denne GABA-medierte inhibisjonen, og nevroner vil utsettes for høy grad av eksitatorisk aktivitet (7). Det er vist i dyreforsøk at dette inducerer skade av hjerneceller, og forsøk på mennesker har vist at det fremkaller psykotiske symptomer (10). Disse forandringene likner de som er sett i cerebral cortex ved schizofreni (11). Dette har gitt opphav til teorien om at NMDA-reseptorhypofunksjon kan spille en rolle ved schizofreni (7, 10). En observasjon som styrker denne teorien, er at nevronskadene ved NMDA-reseptorhypofunksjon i dyreforsøk viser den samme aldersspesifisiteten som ved schizofreniutvikling. Både schizofreni og psykotiske symptomer induert av NMDA-reseptorhypofunksjon blir først utløst rundt puberteten (7).

NMDA-reseptorantagonister virker cytoprotektivt ved cerebrale katastrofer som apopleksi og traumer fordi det hindrer innstrømning av kalsium i cellen og dermed de eksitatoriske prosessene som gir celledskade. Det paradoksale faktum at NMDA-reseptorantagonister – via en annen mekanisme – er både cytotoxisk og kan fremkalle psykoser, gjør

! Hovedbudskap

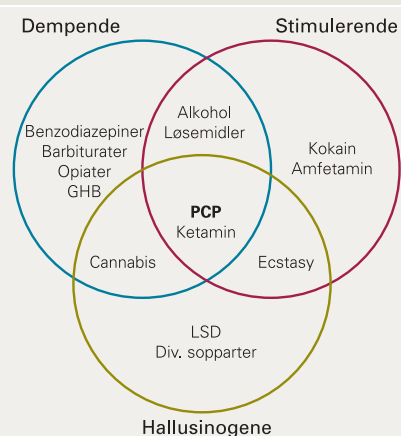
- Rusmidlet fensyklidin (PCP) er en NMDA-reseptorantagonist med tilsvarende virkninger som anestesimidlet ketamin
- I 2003 ble det for første gang på ti år gjort beslag av fensyklidin i Oslo
- Symptomer ved fensyklidinrus kan minne om dem man ser ved schizofreni

Figur 1



Strukturformel for fensyklidin

Figur 2



Oversikt over rusmidler med henholdsvis dempende, stimulerende og hallusinogene effekter

at disse medikamentene ikke brukes som behandling ved akutte cerebrale hendelser (7). De psykotiske symptomene og celledskaden er derimot vist å kunne forhindres ved samtidig administrasjon av andre legemidler, for eksempel antipsykotika og benzodiazepiner (11).

Fensyklidin binder seg også til andre intracerebrale reseptorer som adrenalin-, muskarin- og opiatreseptorer, men har en mye lavere affinitet for disse enn for NMDA-reseptoren (8).

Det er også blitt vist at fensyklidin fører til økt nivå av dopamin i nucleus accumbens, et område av hjernen som er involvert i mekanismene for belønning og avhengighet (12, 13).

Effekter

Fensyklidin er vanskelig å klassifisere som rusmiddel, da det har både hallusinogene, stimulerende og dempende effekter. Årsaken til dette er at fensyklidin virker på mange transmittersystemer i sentralnervesystemet. Dette skyldes både at NMDA-reseptorer regulerer aktiviteten i andre systemer og at fensyklidin binder seg til flere reseptorer enn NMDA-reseptoren, avhengig av inntatt dose (10). Figur 2 viser en oversikt over rus-

midler med henholdsvis dempende, stimulerende og hallusinogene effekter.

Bruk av fensyklidin kan gi ulike hallusinasjoner, men hørselhallusinasjoner er ofte mest fremtredende (7). Stoffet induserer tankeforstyrrelser og hallusinasjoner så kraftige at brukeren ofte mister forståelsen og kontakten med omverdenen (2). Stimulerende effekter er eufori og insomni samt fysiske symptomer som hypertensjon, takykardi og økt spyttproduksjon. Dempene effekter inkluderer sedasjon, følelsesløshet og nedsatt konsentrasjon.

For å studere virkning av fensyklidin på mennesker er det brukt ketamin, da ketamin og fensyklidin har liknende virkningsmekanisme (8, 10). Det er vist effekt av ketamin på både kognitive funksjoner og atferd. Av kognitive symptomer er det vist å gi nedsatt oppmerksomhet og hukommelse. Atferdsmessige symptomer likner dem vi kan se ved schizofreni, med «positive» symptomer i form av tankedisorientering, bisart tankeinnhold og vrangforestillinger samt «negative» symptomer som bl.a. sosial tilbaketrekning og følelsesmessig avflating (8). Det er ikke funnet noen sikker toleranseutvikling av fensyklidin, men bruk av stoffet kan føre til avhengighet.

Intoksikasjoner

Fensyklidinintoksikasjon er en differensialdiagnose ved akutt psykose, spesielt ved ledsagende nystagmus, og det er rapportert om innleggelse i psykiatrisk avdeling, der den organiske årsak (fensyklidinpåvirkning) ikke var erkjent. Rappolt og medarbeidere (14) har delt inn fensyklidinintoksikasjoner i grad I-III etter alvorlighet (2). Grad I inkluderer nedsatt konsentrasjon, endret sensorium og psykotiske symptomer. Det ses ofte lett nedsatte motoriske ferdigheter samt nystagmus. Tilstanden varer oftest kun noen timer, men det er meldt om at de psykotiske symptomene kan vare flere dager. Grad II domineres av somnolens, men med respons på stimuli. Grad III- intoksikasjon kjenne-tegnes ved koma uten respons på stimuli. Ved slike alvorlige intoksikasjoner kan også respirasjonsstans og sirkulatorisk påvirkning i form av arytmier eller sirkulatorisk kollaps forekomme. Tilstanden kan vare opptil ti dager og kan også få dødelig utgang. Det finnes ingen spesifikk antidot mot fensyklidin, og behandlingen er symptomatisk. Diazepam gis mot kramper, men er også effektiv mot fensyklidinindusert psykose (10). Betablokker kan brukes mot takykardi og arytmier. Surgjøring av urin vil øke utskillingen av fensyklidin (6).

Påvisning av fensyklidin i blod og urin

Fensyklidin kan påvises i blod og urin. Avhengig av inntatt dose kan det påvises fra noen timer til flere dager i blod, og etter kronisk bruk kan det påvises opptil fem uker i urin (2). Noen laboratorier i Norge påviser

rutinemessig fensyklidin i urin med immunologisk teknikk. Ved analyse av blod og urin hos 1 000 pasienter med sikker anamnestisk og klinisk fensyklidinintoksikasjon, var det ingen korrelasjon mellom serumnivåer og grad av symptomer. 15 % av urinprøvene var negative på fensyklidin (6).

Manuskriptet ble godkjent 4.5. 2005.

Litteratur

- Zukin SR, Javitt DC. Phencyclidine receptor binding as a probe of NMDA receptor functioning: implications for drug abuse research. NIDA Res Monogr 1993; 133: 1–12.
- Moyzani A. Phencyclidine-effects on human performance and behavior. Forensic Sci Rev 2002; 15: 62–73.
- Marwah J, Pitts DK. Psychopharmacology of phencyclidine. NIDA Res Monogr 1986; 64: 127–33.
- National Institute of Drug Abuse. PCP (Phencyclidine). www.drugabuse.gov (1.4.2004).
- Jenkins AJ. Hallucinogens. I: Levine B. Principles of forensic toxicology. USA: American Association for Clinical Chemistry, 1999: 286–307.
- McCarron MM. Phencyclidine intoxication. NIDA Res Monogr 1986; 64: 209–17.
- Farber NB, Wozniak DF, Price MT et al. Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: potential relevance to schizophrenia? Biol Psychiatry 1995; 38: 788–96.
- Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. Neuropsychopharmacology 1996; 14: 301–7.
- Zukin SR, Zukin RS. Specific [3H]phencyclidine binding in rat central nervous system. Proc Natl Acad Sci 1979; 76: 5372–6.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 998–1007.
- Olney JW, Farber NB. NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1995; 13: 335–45.
- Noda Y, Nabeshima T. Involvement of signal transduction cascade via dopamine-D1 receptors in phencyclidine dependence. Ann N Y Acad Sci 2004; 1025: 62–8.
- Abe S, Suzuki T, Endo K et al. Effects of single and repeated phencyclidine administration on [3H]flunitrazepam binding in rat brain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005; 29: 133–40.
- Rappolt RT, Gay GR, Farris RD. Emergency management of acute phencyclidine intoxication. JACEP 1979; 8: 68–76.